Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt am Main
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. L. Seitz)

Der Arsengehalt der Uterusschleimhaut und des Kreislaufblutes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt a. M.

Vorgelegt von

Rudolf Karsdorf

Köln

Dezember 1937

Nagelschmidtsche Buchdruckerei Köln-Deutz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.

Referent: Prof. Dr. Koll.

Korreferent: Prof. Dr. Felix.

Dekan: Prof. Dr. Schmieden.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Arsengehalt der Uterusschleimhaut und des Blutes.

Einleitung:

Die Untersuchungen über das physiologische Vorkommen von Arsen in Geweben wurden Anfang des vorigen Jahrhunderts begonnen. Wohl war man schon früher in der Lage, den qualitativen Arsennachweis zu forensischen Zwecken zu führen, da es sich bei Vergiftungen um höhere Arsenmengen handelte. Eine quantitative Meßmethode stand für die Arsenbestimmungen nicht zur Verfügung. Im Jahre 1839 gelang es Orfila, Arsen auch in nicht pathologisch veränderten Geweben nachzuweisen. Dabei zeigte sich eine verschiedene Verteilung in den einzelnen Organen, besonders Leber und Milz ergaben positive Ergebnisse. Doch schon bald wurden diese ersten Befunde des Arsenvorkommens in normalen Organen angezweifelt (Flandin, Danger), und unter dem Einfluß einer gleichgesinnten Kommission (Thenard, Dumas, Brussingault, Regnault) wurde viele Jahre hindurch ein physiologisches Vorkommen von Arsen im Organismus überhaupt abgelehnt. Erst im Jahre 1900 veröffentlicht Gautier neue Arsenbefunde. Nicht nur in drüsigen Organen, wie Thymus, Thyreoidea und Mamma, sondern auch in der Haut und ihren Anhangsgebilden wies er mit dem Marsschen Apparat Arsen nach. Besonders erwähnenswert ist, daß Gautier wohl im Menstrualblut, aber nicht im Kreislaufblut Arsen feststellen konnte. Während Bertrand zu gleichen Ergebnissen kam, wurden dieselben von anderer Seite (Cerny, Ziemke) für unrichtig erklärt und auf Verwendung von unreinen, arsenhaltigen Reagenzien zurückgeführt. Diese Einwände waren zum Teil wohl berechtigt, da der Arsennachweis mittels des Marsschen Apparates nur qualitativer Art und mit zu großen Fehlermöglichkeiten (35—40%) verbunden war. Mit der gleichen Methode fanden A. und J. Rieß auch in der Uterusschleimhaut Arsen und nahmen eine Speicherungsfähigkeit derselben für Arsen an. Eine solche Eigenschaft würde auch das schon von Gautier festgestellte Vorhandensein von Arsen im Menstrualblut erklären.

Bang konnte später auch im Harn Arsen nachweisen. Weitere Untersuchungen (Itallie, van Eck, Billeter und Marfurt) ergaben, daß fast alle Gewebe Arsen enthalten. Trotzdem sich das physiologische Vorkommen von Arsen im Organismus nicht mehr bezweifeln ließ, wurde den Befunden keine weitere Bedeutung beigemessen, und eine konsequente Auswertung der Forschungsergebnisse unterblieb.

Erst in letzter Zeit wurden die Arsenbestimmungen von Guthmann, besonders von gynäkologischen Gesichtspunkten ausgehend, mit der quantitativen Methode von Kleinmann fortgeführt. Guthmann stellte fest, daß auch das Kreislaufblut Arsen enthält, im Durchschnitt 50 μ g%, und daß dieser Gehalt sich während der Menstruation um fast 50% erhöht. Eine fast vierfache Erhöhung der Arsenmenge zeigte Schwangerenblut, das um die Hälfte der Tragzeit einen Gipfelpunkt erreicht. In Plazenten fand sich dagegen ein Anstieg des Arsengehaltes während der gesamten Schwangerschaftsdauer. Diese Befunde veranlaßten zu Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Arsenspiegels durch Hormone. Hierbei zeigte das Arsen im Blut ein verschiedenes, aber gesetzmäßiges Verhalten, wie es auch in der therapeutischen Anwendung von Hormonen zum Ausdruck kommt. Weitere Untersuchungen von Guthmann und Graß ergaben wiederum typische Schwankungen des Arsenspiegels während des Zyklus und der Gestation. Aber auch im Blut carcinomkranker Frauen wurde eine Erhöhung des Arsengehaltes um 43% des intermenstruellen Normalwertes festgestellt. Diese Befunde lassen einen Zusammenhang zwischen Arsen und den Vorgängen der Zellproliferation vermuten. Guthmann und Hartmann wiesen nach, daß Tumorgewebe, besonders Karzinome, ungewöhnlich hohe Arsenmengen enthalten, und daß je nach Art und Entwicklungsstadium der Geschwulst, auch unter Berücksichtigung von therapeutischen Maßnahmen, typische Schwankungen des Arsenspiegels im Blut auftreten. Die bisherigen Ergebnisse der quantitativen Arsenbestimmungen deuten auf bestimmte Beziehungen zwischen Arsen und den Wachstumsvorgängen hin. Welche Rolle dem Arsen zukommt, ob es nur eine sekundäre Erscheinung innerhalb des Zellstoffwechsels, oder ein notwendiges Bindeglied bei Zellproliferationen und vielleicht von ursächlicher Bedeutung hierbei ist, bleibt noch ungewiß.

Ausgehend von dem Gedanken, daß vor allem physiologische Vorgänge, wie der periodische Gewebswechsel der Uterusschleimhaut in den Stadien des menstruellen Zyklus, weiteren Aufschluß über die wesentliche Bedeutung des Arsens ermöglichen, sind in vorliegender Arbeit die Ergebnisse von Untersuchungen der Uterusschleimhaut und des Kreislaufblutes auf

ihren Arsengehalt während des Zyklus zusammengestellt und ausgewertet. Besonderer Wert wurde auf das Verhalten des Arsens bei normaler Menstruation gelegt. Zur Ergänzung dieser Befunde sind Fälle von verändertem Menstruationstyp gesondert beurteilt worden.

Untersuchungsgang:

Die Bestimmungen des Arsengehaltes wurden nach der nephleometrischen Methode von Kleinmann, die von Guthmann noch weiter verbessert worden und von großer Genauigkeit ist, durchgeführt. Um die aus allen Untersuchungsreihen gewonnenen Werte vergleichen zu können, ist eine exakte Einhaltung des Untersuchungsganges erforderlich. Die kleinen Schabselmengen erlauben eine geringere Anwendung von Veraschungssäure und Auswaschwasser als das Blut. Die übrigen Substanzen sind jedoch immer in gleichen Mengen zuzuführen. Während bei den Bestimmungen des Arsenspiegels im Blut der von Guthmann durchgeführte Untersuchungsgang unverändert beibehalten und auch die von Hartmann gegebenen Anweisungen bezüglich der Destillation beobachtet wurden, veranlaßte die Untersuchung der durch Abrasion gewonnenen, geringen Gewebsmengen noch zu anderen Maßnahmen, die zur Verbesserung der Methode dienen. So hat sich eine weitere Zuführung von rauchender Salpetersäure während der Veraschung der von Blut gereinigten Schabsel als überflüssig erwiesen. Es genügt die anfänglich zur Auflösung des Gewebes gebrauchte Säuremenge zur vollständigen Veraschung, wenn dieselbe während 4—6 Stunden unter geringer, aber gleichmäßiger Erhitzung gehalten wird. Weiter hat sich bei der nephleometrischen Messung als zweckmäßig herausgestellt, das zunächst alkalische Destillat nicht sofort bis zum Farbumschlag zu neutralisieren, sondern erst kurz vor der Ablesung durch nochmaligen, möglichst geringen Zusatz von stark verdünnter Salzsäure die Neutralisation zu vollenden. Außerdem ist es für das Ablesen der Trübungen im Nephleometer besonders bei kleinen Gewebsmengen angebracht, die Arsen-Standardlösung um die Hälfte zu verdünnen, beziehungsweise die Höhe der Vergleichstrübung an der Skala entsprechend umzustellen, eine Variation, die in der Berechnung der prozentualen Werte berücksichtigt werden muß. Die Fällungen wurden größtenteils doppelt vorgenommen, und zwar zu verschiedenen Zeiten mit neubereiteten Reagenzien. Die zwischendurch unter gleichen Bedingungen durchgeführten Leerbestimmungen ergaben ohne Ausnahme nicht mehr ablesbare, also außer Gewicht fallende Werte. Bei Vorhandensein von reichlicherem Ma-

terial wurde dieses in verschieden großen Mengen geteilt untersucht. Die Wertdifferenzen hielten sich hierbei in unbedeutenden Grenzen.

Die Methode von Kleinmann zur Bestimmung des Arsengehaltes in Geweben verläuft wie folgt:

Die Schabsel werden in physiologischer Kochsalzlösung von Blut gereinigt und auf Fließpapier ausgebreitet. Die von allen anderen Bestandteilen des Abrasionsmaterials befreite Schleimhaut wird gewogen und in einem Tiegel durch 10—15 ccm rauchende Salpetersäure aufgelöst. Ist diese Reaktion abgeklungen, die Flüssigkeit wieder klar und erkaltet, gibt man 20 ccm konzentrierte Schwefelsäure und 12 Tropfen einer 10prozentigen Kupfersulfatlösung hinzu. Zur weiteren Verbrennung wird dieses Reaktionsgemisch in einem Kjedahl-Kolben über kleiner Flamme 4—6 Stunden gleichmäßig erhitzt. Eine tropfenweise Zuführung von Salpetersäure während dieser Veraschung ist bei den kleinen Gewebsmengen von durchschnittlich 1 g Gewicht im Gegensatz zum Blut nicht nötig. Nach Erkalten wird die klare Flüssigkeit mit 50 ccm dest. Wasser verdünnt und auf dem Sandbad mehrere Stunden erhitzt, um die Trübung gebende Nitrosylschwebelsäure auszutreiben. Die Auswaschung ist erst dann vollständig, wenn keine nitrosen Gase mehr entweichen, die Jodkalistärkepapier blau-violett färben, und die Flüssigkeit bei tropfenweiser Zugabe von Salpetersäure und nochmaligem, kurzem Erhitzen hellgelb und klar bleibt. Tritt während des Auswaschens durch unzureichende Mengen an Salpetersäure Schwarzfärbung des Reaktionsgemisches ein, so muß eine nochmalige Veraschung durchgeführt werden. In der von Nitrosylschwefelsäure gereinigten Aschelösung ist Arsen als Arsensäure enthalten. Um das Arsen als Arsentrichlorid destillieren zu können, wird der Lösung ein pulverisiertes Gemisch von 1 g KCl, 0,1 g KBr und 2 g Eisensulfat zugesetzt. Der Destillationskolben muß dann sofort fest verschlossen werden, um ein Entweichen des schnell freiwerdenden Arsentrichlorids zu vermeiden. Dieses gelangt durch einen Kühler, dessen Innenrohr trocken sein muß, in eine mit 15 ccm 1 n Natronlauge und destilliertem Wasser gefüllte, doppelte Vorlage, die eine vollständige Absorbtion gewährleistet. Ist die Luft mit kleiner Flamme ausgetrieben, so setzt man die stärker werdende Erhitzung des Kolbens noch 10—20 Minuten fort, bis die Flüssigkeitssäule im Abflußrohr des Kühlers hochzusteigen beginnt. Nun wird die alkalisch reagierende Destillationsflüssigkeit auf dem Wasserbad bis auf ein Volumen von 20 ccm eingedampft und das Arsentrichlorid durch Zugabe von 10 Tropfen Perhydrol wieder zur Arsensäure oxydiert. Die Lösung neutralisiert man

mit stark verdünnter Salzsäure unter Verwendung von Phenolphtalein als Indikator und füllt dann in gut verschließbaren Glaskölbchen bis 50 ccm mit destilliertem Wasser auf. Zur nephleometrischen Messung wird der Bestimmungslösung und einer Standardlösung von bekanntem Arsengehalt gleichzeitig ein frisch bereitetes Kalium-Molybdat-Salzsäure-Cocain-Reagenz zugesetzt und die entstehenden Trübungen im Nephleometer auf gleiche Helligkeit eingestellt, wobei die Spaltbreite der Eichlösung eine konstante Größe einnehmen muß. Der höchste von der Meßlösung an der Skala erreichte Punkt, in Wirklichkeit der niedrigste Stand der Trübung, wird als der gültige Wert angenommen. Aus dem Verhältnis der beiden Spaltbreiten und den anderen bekannten Größen läßt sich der prozentuale Arsengehalt berechnen. Aenderung eines Faktors, z. B. verschiedene Verdünnung der Standardlösung, muß bei der im Grunde immer gleichen Berechnung entsprechend berücksichtigt werden. Bei den Doppelbestimmungen und Doppelablesungen, die nur unbedeutende Differenzen aufwiesen, wurde der Mittelwert angenommen. Die eingeschalteten Leerbestimmungen waren bei gleichem Untersuchungsgang ausnahmslos unablesbar. Der Leerwert ist von Guthmann auf 8,42 g% Arsen berechnet worden. Jedoch sind Leerbestimmungen zur Prüfung der Arsenfreiheit der zur Verwendung kommenden Stoffe immer erforderlich, um eingetretene Verunreinigungen zu erkennen und die möglichen Fehlerquellen durch besondere Maßnahmen auszuschalten.

Ergebnisse:

Die untersuchten Fälle sind eine Auslese von den in der Zeit von April 1936 bis März 1937 stattgefundenen Ausschabungen. Die Einteilung wurde auf Grund von Anamnese, klinischem Befund und histologischem Bild des Abrasionsmaterials vorgenommen. Das gleichzeitig untersuchte Kreislaufblut wurde, wenn nicht besondere Umstände davon abhielten, nüchtern am Tage der Abrasio entnommen.

In Tabelle 1 sind alle untersuchten Fälle in zeitlicher Reihenfolge aufgestellt. Die in der Zeit des Klimakteriums liegenden Fälle mit typischen Alterationserscheinungen der Uterusschleimhaut sind in der Aufstellung enthalten. Da es sich in der Mehrzahl der zur Abrasio kommenden Fälle um menorrhagisch veränderte Menstruationstypen handelt, werden diese noch einer gesonderten Beurteilung unterworfen.

Tab. I.

Arsengehalt von Uterusschleimhaut und Blut

Fall Nr.	Name	Uterusschleimhaut			Blut		
1	Kri.	5408,6	µg%	Arsen	45,1	µg%	Arsen
2	Kapp.	4345,2	„	„	49,1	„	„
3	Wies.	2550,0	„	„	57,2	„	„
4	Wohm.	3742,0	„	„	50,3	„	„
5	Kei.	4772,0	„	„	65,2	„	„
6	Fernk.	1309,1	„	„			
7	Roß.	8971,3	„	„	79,1	„	„
8	Wo.	7352,9	„	„	58,5	„	„
9	Schwei.	5597,0	„	„	70,5	„	„
10	Mü.	3472,2	„	„	71,8	„	„
11	Hu.	3260,8	„	„	88,4	„	„
12	Bu.	5130,8	„	„			
13	Mell.	4242,0	„	„	91,5	„	„
14	Wend.	2800,5	„	„	76,2	„	„
15	Schm.	8563,3	„	„	57,6	„	„
16	Sch.	6931,6	„	„	87,8	„	„
17	Ott.	5813,9	„	„	82,3	„	„
20	Schw.	1171,9	„	„	87,0	„	„
21	Ker.				52,8	„	„
22	Wieg.				72,8	„	„
24	Mey.	2285,1	„	„			
25	Krö.	3366,6	„	„	50,7	„	„
28	Fi.	2790,0	„	„	63,0	„	„
29	Rei.	874,8	„	„	63,8	„	„
30	Weid.	2678,5	„	„	50,5	„	„
31	Wie.				68,1	„	„
32	Hör.	4164,5	„	„	52,3	„	„
33	Pau.	4533,5	„	„	54,3	„	„
34	Be.	8000,0	„	„	44,6	„	„
36	Rück.				47,7	„	„
37	Ums.	6213,7	„	„	45,0	„	„
38	Die.	2304,8	„	„	51,0	„	„
39	Wag.	3400,1	„	„	51,0	„	„
41	Jä.	12487,0	„	„			„
42	Län.	1074,0	„	„	70,2	„	„
43	Reu.	9384,0	„	„	51,0	„	„
44	Zö.	6321,0	„	„	72,8	„	„
46	Ri.	1563,0	„	„	40,7	„	„
48	Müll.	2055,0	„	„	53,2	„	„
49	Heinl.	4187,5	„	„	43,0	„	„
50	Fes.	3409,0	„	„	80,0	„	„

Tab. I. Fortsetzung.

Fall Nr.	Name	Uterusschleimhaut		Blut	
51	Stei.	1210,0	µ g% Arsen		µ g% Arsen
52	Harp.	13075,0			
54	Now.	1042,0	„ „	41,7	„ „
55	Scho.			34,1	„ „
56	Kar.	1071,4	„ „	31,5	„ „
57	Mert.	4687,5	„ „	30,0	„ „
58	Mer.	4690,0	„ „	43,0	„ „
59	Neuenr.	12500,0	„ „	44,5	„ „
60	Wei.	5357,0	„ „	67,5	„ „
61	Preß.	7583,7	„ „	69,3	„ „
63	Sta.			58,7	„ „
64	Hor.	6250,0	„ „	73,3	„ „
65	Cont.	6342,8			
66	Luckh.	1053,2			
67	Jak.	7134,0			
68	Bol.	3503,0			
70	Petr.			41,0	„ „
71	Bau.	7590,0			
72	Schü.	4262,0			
77	Böh.	2929,0			
78	Amrh.	4690,0			
81	Herm.	5823,0	„ „	56,9	„ „
82	Dief.	4687,0	„ „	55,0	„ „
83	Kau.	1003,0	„ „	35,7	„ „
84	Reich.	3250,0			
86	Gries.	4687,5			
87	Siew.	2343,9			
88	Knü.	2500,0	„ „	47,5	„ „
89	Müss.	1651,0	„ „	84,4	„ „
91	Wieg.	3255,0			
92	Schä.	3125,0			
93	Stey.	2800,0			
94	Gerl.	3289,0			
98	Jau.	6250,0			
100	Volk.			60,0	„ „
101	Lau.	11768,3	„ „	42,5	„ „
102	Nau.	1572,0			
103	Spi.	3173,0			

Tabelle 1, die alle untersuchten Fälle enthält, zeigt große Unterschiede der einzelnen Werte. Der prozentuale Arsengehalt der Uterusschleimhaut schwankt zwischen 1000 und 12000 mg%. Der Mittelwert beträgt 4545,0 mg% Arsen, der des Kreislaufblutes 58,8 mg% Arsen. Beziehungen zwischen den Werten von

Schleimhaut und Blut lassen sich bei dieser Aufstellung nicht erkennen. Der Mittelwert des Kreislaufblutes weicht von dem in früheren Untersuchungen von Guthmann und Graß festgestellten Mittelwert von 63,8 mg% in nur geringem, bedeutungslosen Maße ab, so daß eine Vergleichsmöglichkeit besteht.

Um den Arsengehalt der Uterusschleimhaut und des Blutes während des Zyklus zu ermitteln, sind in Tab. II die geeigneten Fälle gesondert in Post-, Inter- und Antemenstruum zusammengestellt. Bei dieser Einteilung nach Schroeder umfaßt das Postmenstruum den 1.—8. Tag, das Intermenstruum den 9.—19. Tag und das Antemenstruum den 20.—28. Tag ab Eintritt der Menstruation bei regelmäßiger, vierwöchiger Periode. Das jeweilige Stadium ist durch histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials und durch anamnestische Aufnahme des Menstruationstypus bestimmt worden.

Tab. II.

Der Arsengehalt während des Zyklus.

1. Postmenstruum.

Fall Nr.	Name	Uterusschleimhaut		Blut	
		Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
3	Wies.	0,6860	2550,0	25	57,2
5	Kei.	0,4540	4772,0	13	65,2
11	Hu.	0,3106	3260,8	21	88,4
17	Ott.	0,2150	5813,9	18	82,3
20	Schw.	0,7045	1171,9	11	87,0
21	Ker.			21	52,8
46	Ri.	0,0900	1563,0	20	40,7
56	Kar.	0,1152	1071,4	28	31,5
57	Mert.	0,2170	4687,5	25	30,0
68	Bol.	0,0700	3503,0		
72	Schü.	0,1900	4262,0		
89	Müss.	0,5400	1651,0	20	84,4
92	Schä.	0,1000	3125,0		
103	Spi.	0,2750	3173,0		
	Mittelwerte	0,3052	3123,2		54,0

2. Intermenstruum.

Fall Nr.	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
1	0,3964	5408,6	20	45,1
4	0,1670	3742,0	23	50,3
8	0,1300	7352,9	35	58,5
9	0,1820	5597,0	22	70,5
12	0,2320	5130,8		
24	0,1844	2285,1		
29	0,5670	874,8	21	63,8
30	0,1830	2678,5	19	50,5
32	0,2060	4164,5	21	52,3
38	0,4350	2304,8	21	51,0
43	0,1230	9384,0	23	51,0
58	0,1978	4690,0	21	43,0
66	0,1100	1053,2		
67	0,1050	7134,0		
71	0,2060	7590,0		
77	0,2200	2929,0		
78	0,3003	4690,0		
81	0,2300	5823,0	22	56,9
83	1,5550	1003,0	21	35,7
84	0,1950	3250,0		
86	0,2000	4687,0		
87	0,1100	2343,9		
88	0,3730	2500,0	25	47,5
93	0,2400	2800,0		
Mittelwerte:	0,2648	4147,3		52,0

3. Antemenstruum.

Fall Nr.	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
10	0,5500	3472,2	20	71,8
13	0,2600	4242,0	17	91,5
15	0,1450	8563,3	23	57,6
25	0,0754	3366,6	24	50,7
28	0,3520	2790,0	17	63,0
31			19	68,1
34	0,2600	8000,0	25	44,6
44	0,1950	6321,0	28	72,8
48	0,5600	2055,0	32	53,2
49	0,1900	4187,5	29	43,0
59	0,2550	12500,0	18	44,5
60	0,2800	5357,0	16	67,5
61	0,2250	7583,7	25	69,3
65	0,1980	6342,8		
91	0,2100	3255,0		
94	0,2900	3289,0		
101	0,3970	11768,3	21	42,5
Mittelwerte:	0,2777	5818,3		60,0

In Tab. II sind außer den Werten des prozentualen Arsengehaltes von Uterusschleimhaut und Blut auch die zur Bestimmung verwandten Mengen angegeben, um einen Vergleich der zusammengehörigen Größen zu ermöglichen und einen gegenseitigen Einfluß auszuschließen. Zwecks besserer Uebersicht sind die Mittelwerte in Form der Tabelle 3 zusammengestellt.

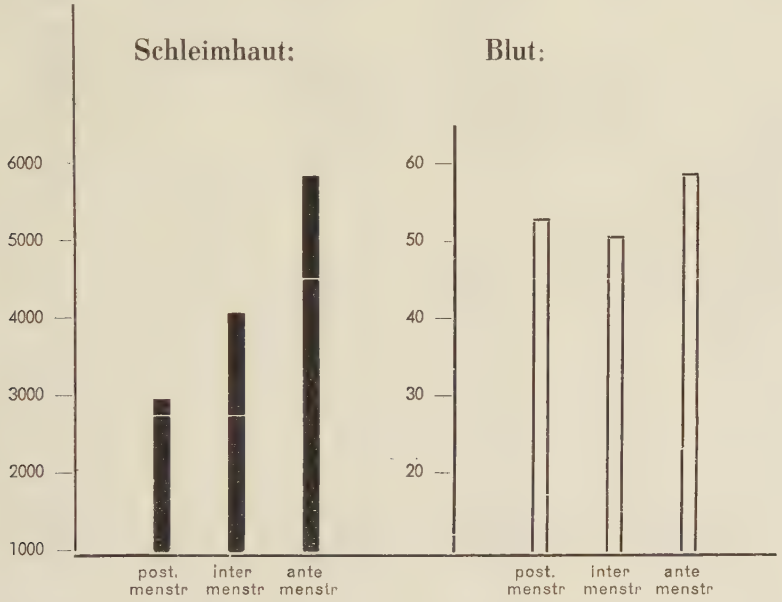
Tab. III.

Mittelwerte des Arsengehaltes in den drei Stadien des Zyklus.

	Postmenstr.	Intermenstr.	Antemenstr.
Schleimhautmenge:	0,3052 g	0,2648 g	0,2777 g
Arsen µg%:	3123,2	4147,3	5818,3
Blutmenge:	20 ccm	23 ccm	22 ccm
Arsen µg%:	54,0	52,0	60,0

Aus den Mittelwerten in Tab. III geht eindeutig hervor, daß der Asengehalt der Uterusschleimhaut von einem verhältnismäßig niedrigen Anfangswert im Postmenstruum über das Intermenstruum hinaus ansteigt, um im Antemenstruum eine fast doppelte Höhe zu erreichen. Das Blut hat dagegen im Intermenstruum den niedrigsten Wert, der jedoch im Antemenstruum ebenfalls einen deutlichen Anstieg zeigt. Der Gesamtdurchschnittswert ist nach Tab. II, die nur Fälle mit feststellbaren Zyklusstadien enthält, für die Uterusschleimhaut 4362,9 mg%, für das Blut 55,3 mg% Arsen.

Abb. 1.



Der Arsengehalt in den drei Zyklusstadien.

Um soweit wie möglich noch genauer das Verhalten des Arsens in Uterusschleimhaut und Blut während des Zyklus festzustellen, sind in Tab. IV diejenigen Fälle mit bestimmbarem Zeitpunkt der Abrasio, gestützt durch die histologische Untersuchung der Schabsel, bei normaler, regelmäßiger Periode von 28 Tagen in vier Zeitabschnitte von je 7 Tagen getrennt aufgeteilt.

Tab. IV.

Der Arsengehalt der Uterusschleimhaut und des Blutes bei regelmäßigem Zyklus.

1. Woche.

Fall Nr.	d. p. m.	Uterusschleimhaut		Blut	
		Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
3	4.	0,6860	2550,0	25	57,2
5	6.	0,4540	4772,0	13	65,2
21	4.			21	52,8
46	5.	0,0900	1563,0	20	40,7
57	3.	0,2170	4687,5	25	30,0
68	2.	0,0700	3503,0		
72	7.	0,1900	4262,0		
89	5.	0,5400	1651,0	20	84,0
103	4.	0,2750	3173,0		
Mittelwerte:		0,3152	3270,2	21	55,5

2. Woche

4	11.	0,1670	3742,0	23	50,3
8	12.	0,1300	7352,9	35	58,5
11	8.	0,3106	3260,8		
43	14.			23	51,0
78	13.	0,3003	4690,0		
84	12.	0,1950	3250,0		
91	14.	0,2100	3255,0		
Mittelwerte:		0,2188	4258,4	27	53,2

3. Woche.

Fall Nr.	d. p. m.	Uterusschleimhaut		Blut	
		Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
1	19.	0,3964	5408,6	20	45,1
9	15.	0,1820	5597,0	22	70,5
12	18.	0,2320	5130,8		
32	17.	0,2060	4164,5	21	52,3
38	19.	0,4350	2304,8	21	51,0
58	19.	0,1978	4690,0	21	43,0
71	16.	0,2060	7590,0		
77	19.	0,2200	2929,0		
81	17.	0,2300	5823,0	22	56,9
86	16.	0,2000	4687,0		
87	17.	0,1100	2343,9		
88	16.	0,3730	2500,0	25	47,5
48	21.	0,5600	2055,5	32	53,2
Mittelwerte:		0,3048	4248,0	23	52,4

4. Woche.

10	26.	0,5500	3472,0	20	71,8
34	27.	0,2600	8000,0	25	44,6
44	23.	0,1950	6321,0	28	72,8
59	24.	0,2550	12500,0	18	44,5
60	23.	0,2800	5357,0	16	67,5
61	25.	0,2250	7583,7	25	69,3
55	25.	0,1980	6342,8		
Mittelwerte:		0,2804	7082,3	22	61,7

Tab. V.

Die Mittelwerte des Arsengehaltes bei regelmäßigem, vierwöchigem Zyklus.

	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
1. Woche	0,3152	3270,2	21	55,5
2. „	0,2188	4258,4	27	53,2
3. „	0,3048	4248,0	23	52,4
4. „	0,2804	7082,3	22	61,7

Aus dieser Aufteilung der Fälle mit genau bestimmbarem Zeitpunkt der Ambrasio in vier Intervalle geht hervor, daß der Arsengehalt der Uterusschleimhaut während des gesamten Intermenstruums die in der ersten Woche p. m. erreichte Höhe beibehält und erst im Praemenstruum nochmals stärker ansteigt, während der des Blutes bis zum Ende der dritten Woche langsam abnimmt. Der durchschnittliche Arsengehalt bei regelmäßigem Zyklus beträgt für die Schleimhaut 4397,8 µg%, für das Blut 55,7 µg% Arsen.

Es erhebt sich die Frage, ob die bisher festgestellten Mittelwerte nicht durch besonders stark nach unten oder oben abweichende Einzelwerte entscheidend beeinflußt werden. Daß dieses nicht der Fall ist, geht einwandfrei aus den folgenden Abbildungen hervor, welche die prozentuale Beteiligung der Einzelwerte in den verschiedenen Gruppen, je 2000 µg% zu einer Einheit zusammengefaßt, darstellen.

Abb. 2.

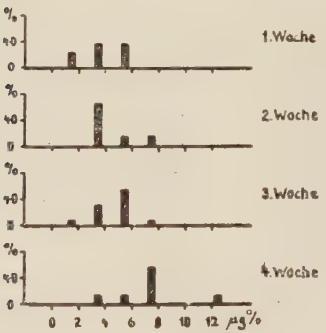
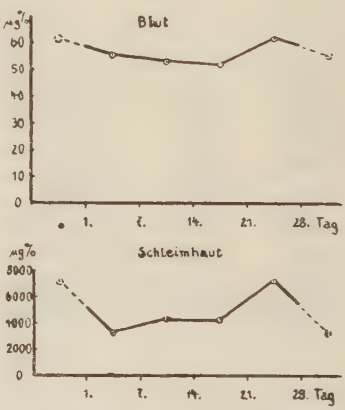


Abb. 3.



Das Verhalten des Arsengehalts während der normalen Periode.

Da das Verhalten des Arsengehaltes in Uterusschleimhaut und Blut bei menorrhagisch verändertem Menstruationstyp, der bei den zur Abrasio kommenden Fällen weitaus im Vordergrund steht, von besonderem Interesse ist, sind in den folgenden Tabellen die betreffenden Fälle, nach dem histologischen Befund des Abrasionsmaterials aufgeteilt, zusammengestellt.

Tab. VI. **1. Polypose.**

Fall Nr.	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Menge g	Arsen µg%
1	0,3964	5408,6	20	45,1
4	0,1670	3742,0	23	50,3
5	0,4540	4772,0	13	65,2
9	0,1820	5597,0	22	70,5
12	0,2320	5130,8		
14	0,3250	2800,5	24	76,2
15	0,1450	8563,3	23	57,6
16	0,1350	6931,6	30	87,8
60	0,2800	5357,0	16	67,5
61	0,2250	7583,7	25	69,3
87	0,1100	2343,9		
Mittelwerte:	0,2410	5293,7	22	65,5

Bei polypös veränderter Uterusschleimhaut ist der Arsengehalt derselben über die Norm erhöht (Tab. I), der Mittelwert erreicht mit 5293,7 µg% fast die Höhe des durchschnittlichen Wertes im Antemenstruum (Tab. II), während der Arsenspiegel des Blutes mit 65,5 µg% alle bisherigen Werte übertrifft. Wahrscheinlich stehen diese hohen Werte im Zusammenhang mit der allgemeinen Neigung der Schleimhäute zu polypöser Umwandlung.

Tab. VII. **Glandulär(-zystische) Hyperplasie.**

Fall Nr.	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
3	0,6860	2550,0	25	57,2
6	1,3360	1309,1		
24	0,1844	2285,1		
29	0,5670	874,8	21	63,8
32	0,2060	4164,5	21	52,3
33	0,5350	4533,5	23	54,3
34	0,2600	8000,0	25	44,6
39	0,3400	3409,1	25	69,8
48	0,5600	2055,5	32	53,2
49	0,1900	4187,5	29	43,0
51	1,1900	1210,0		
54	0,6350	1042,0	24	41,7
64	0,1200	6250,0	28	73,3
72	0,1900	4262,0		

Tabelle VII Fortsetzung

Fall Nr.		Uterusschleimhaut		Blut
77	0,2200	2929,0		
78	0,3003	4690,0		
83	1,5550	1003,0	21	35,7
81	0,2300	5823,0	22	56,9
86	0,2000	4687,0		
98	1,6320	6250,0		
100			20	60,0
102	0,9630	1572,0		
Mittelwerte:	0,5761	3480,3	24	54,3

Bei glandulär(-zystischer) Hyperplasie ist der Arsengehalt der Uterusschleimhaut bedeutend erniedrigt. Auch der Arsenspiegel des Blutes liegt unter normaler Höhe. Vielleicht läßt sich diese Erscheinung durch die zunehmend zystische Degeneration der Uterusschleimhaut, die besonders im praeklimakterischen Stadium häufig zu beobachten ist, erklären. Es ist anzunehmen, daß die Zelle selbst das Arsen enthält.

Um das Verhalten des Arsengehaltes von Uterusschleimhaut und Blut während des Klimakteriums festzustellen, sind in Tab. VIII u. IX alle sich in dieser Zeit befindenden Fälle zusammengestellt.

Tab. VIII. **Klimax.**

Fall Nr.	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
2	0,6004	4345,2	27	49,1
3	0,6860	2550,0	25	57,2
6	1,3360	1309,1		
17	0,2150	5813,9	18	82,3
20	0,7045	1171,9	11	87,0
22			21	72,8
28	0,3520	2790,0	17	63,0
29	0,5670	874,8	21	63,8
30	0,1830	2678,5	19	50,5
36			23	47,7
38	0,4350	2304,8	21	51,0
42	0,2030	1074,0	12	70,2
46	0,0900	1563,0	20	40,7
50	0,2700	3409,0	16	80,8
54	1,1900	1042,0	24	41,7

Tab. VIII. Fortsetzung.

Fall Nr.	Uterusschleimhaut		Blut	
55			22	34,1
58	0,1978	4690,0	21	43,0
63			26	58,7
70			19	41,0
72	0,1900	4262,0		
77	0,2200	2929,0		
91	0,2100	3255,0		
92	0,1000	3125,0		
102	0,9630	1572,0		
Mittelwerte:	0,4585	2561,0	20	57,5

Der Arsengehalt der Uterusschleimhaut nimmt im Involutionsstadium stark ab, der Mittelwert von 2561,0 µg% liegt nur noch auf halber Höhe des Gesamtdurchschnittwertes aller untersuchten Fälle. Der Arsenspiegel des Blutes liegt dagegen mit 57,5 µg% noch auf normaler Höhe. Es ist anzunehmen, daß der niedrige Mittelwert des Arsengehaltes der Uterusschleimhaut im Klimakterium mit der fortschreitenden Atrophie derselben, die in den meisten Fällen durch die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials festgestellt werden konnte, im Zusammenhang steht.

Als letzte Gruppe sind in Tab. IX diejenigen Fälle von menorrhagischem Menstruationstyp zusammengestellt, bei denen klinisch das Bestehen von Uterusmyomen diagnostiziert wurde. Das zur Arsenbestimmung verwandte Gewebe ist die histologisch untersuchte Uterusschleimhaut.

Tab. IX. Uterusmyomatose.

Fall Nr.	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Menge ccm	Arsen µg%
32	0,2060	4164,5	21	52,3
37	0,3550	6213,7	23	45,0
41	0,3810	12487,0		
43	0,1230	9384,0	23	51,0
44	0,1950	6321,0	28	72,8
52	0,2500	13075,0		
65	0,1980	6342,0		
67	0,1050	7134,0		
101	0,3970	11768,3	21	42,5
Mittelwerte:	0,2455	8321,0	23	52,7

Bei Uterusmyomatose ist der Arsengehalt der Uterusschleimhaut stark erhöht, der Mittelwert liegt noch über dem in der praemenstruellen Phase festgestellten und ist zugleich der höchste unter den bisher untersuchten, Menorrhagie auslösenden Faktoren. Der Arsenspiegel des Blutes hält sich dagegen niedrig und liegt nur auf Höhe des intermenstruellen Durchschnittswertes. Wahrscheinlich ist bei Uterusmyomatose der Arsengehalt des gesamten Uterusgewebes erhöht.

Zwecks besserer Uebersicht sind in Tab. X die bei Polypose, glandulär (-zystischer) Hyperplasie, klimakterischer Atrophie und Uterusmyomatrose gefundenen Mittelwerte nochmals wiedergegeben. Klinisch steht bei diesen Veränderungen der Uterusschleimhaut fast immer die Menorrhagie im Vordergrund.

Tab. X.

	Uterusschleimhaut		Blut	
	Menge g	Arsen µg%	Arsen µg%	Menge g
Polypose	0,2410	5293,7	22	65,5
Myome	0,2455	8321,0	23	52,7
Hyperplasie	0,5761	3480,3	24	54,3
Atrophie	0,4585	2561,0	20	57,5

Aus vorliegenden Befunden ergibt sich, daß der Arsengehalt der Uterusschleimhaut bei Menorrhagie je nach Art und Ursache derselben sehr verschieden ist. Eindeutig zeigt sich eine Abnahme des Arsengehaltes der Uterusschleimhaut während des Klimakteriums. Der Arsenspiegel des Blutes ist dagegen geringeren Schwankungen unterworfen und hält sich auch in der Klimax auf normaler Höhe.

Um wiederum einen entscheidenden Einfluß von stark abweichenden Einzelwerten auf die bei Polypose, Hyperplasie, Atrophie und Uterusmyomatose festgestellten Mittelwerte auszuschließen, ist in den folgenden Abbildungen die prozentuale Beteiligung der einzelnen Werte in den verschiedenen Gruppen dargestellt.

Abb. 4.

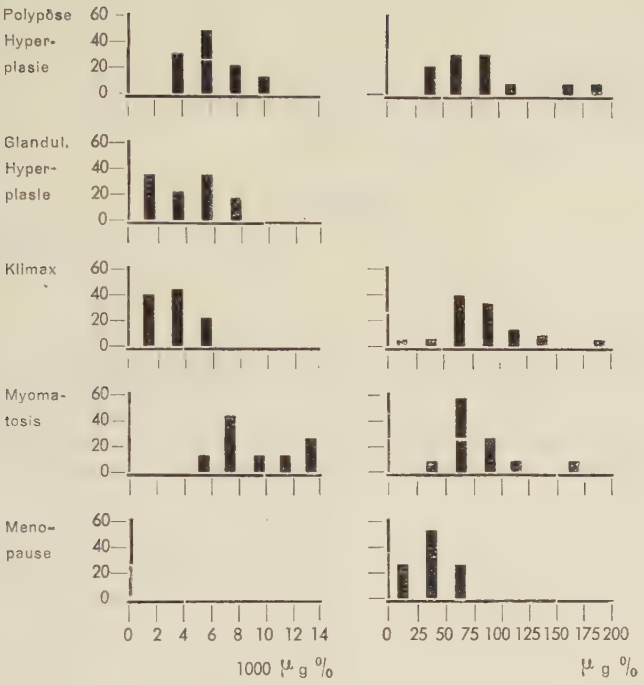
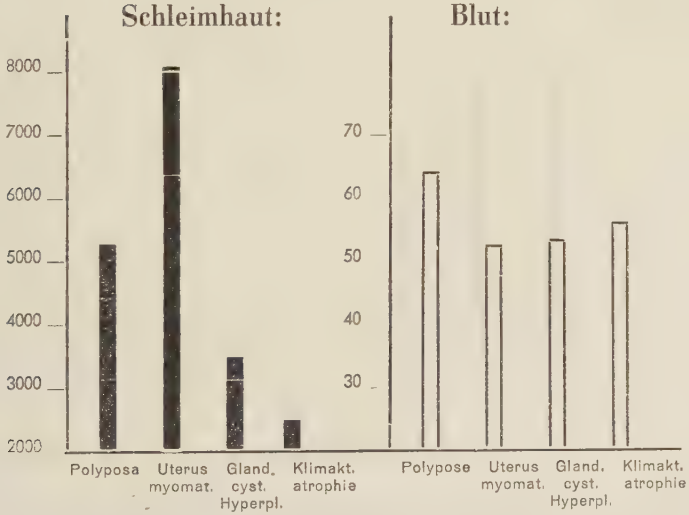


Abb. 5.



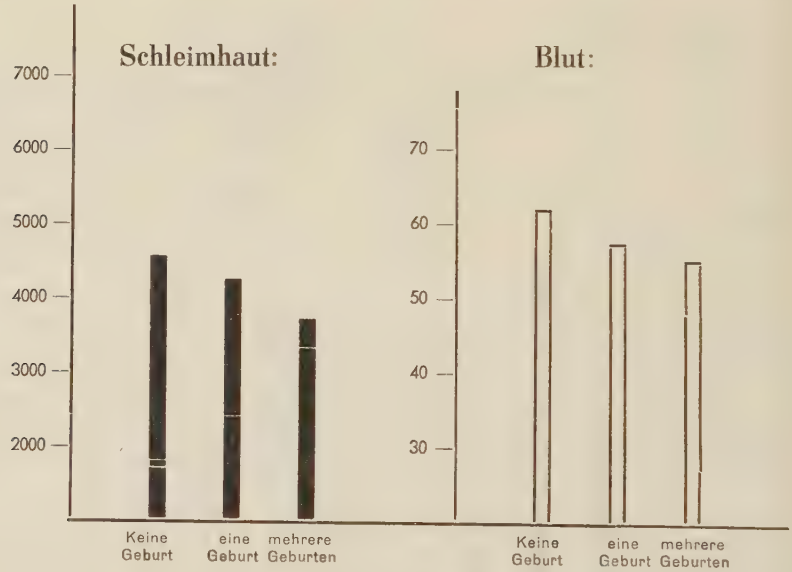
Das Verhalten des Arsengehalts bei den verschiedenen, meistens mit Menorrhagie einhergehenden Veränderungen der Uterusschleimhaut.

Die Frage, ob Geburten einen Einfluß auf den Arsengehalt der Uterusschleimhaut und des Blutes haben, ist im Zusammenhang dieser Untersuchungen von besonderem Interesse. Die folgende Tabelle gibt die Durchschnittswerte wieder, die durch Aufteilung aller untersuchten Fälle nach Anzahl der Geburten in drei Gruppen ermittelt wurden.

Geburten.

	keine	eine	mehrere	
Uterusschleimhaut:	4382,0	4125,2	3580,7	μg% As.
Blut:	61,0	57,2	53,9	„

Geburten scheinen nach diesen Ergebnissen ein Absinken des Arsengehaltes sowohl in der Uterusschleimhaut wie im Blut zur Folge zu haben, eine Erscheinung, die wohl dazu beitragen mag, daß der Arsengehalt der Uterusschleimhaut mit zunehmendem Alter der Frau unter normalen Bedingungen allgemein abnimmt.



Arsengehalt und Geburtszahl.

Betrachtung.

Um wesentliche Zusammenhänge zu erkennen und weiteren Aufschluß über die physiologische Bedeutung des Arsens im Organismus zu gewinnen, sind die angegebenen Einzelergebnisse

über den Arsengehalt der Uterusschleimhaut und des Kreislaufblutes in Verbindung aller Untersuchungsreihen vergleichsweise zu betrachten. Vor allem ermöglicht das Verhalten des Arsens während des normalen Zyklus weitgehende Folgerungen. Die starke Zunahme des Arsengehaltes der Uterusschleimhaut im Postmenstruum läßt sich nur durch die in dieser Phase stattfindenden Wachstumsvorgänge erklären. Eigenartig ist nach der Konstanz um die Zyklusmitte der nochmalige Anstieg im Antemenstruum. Diese Anreicherung von Arsen in der Uterusschleimhaut scheint eine Vorbereitung auf Gestation zu sein. Auch der Arsenspiegel im Blut zeigt während des Zyklus ein typisches Verhalten, so daß bestimmte Beziehungen zu dem der Schleimhaut angenommen werden können. Während der Arsenspiegel des Blutes nach Eintritt der Menstruation mit abnehmender Geschwindigkeit bis zum Ende des Intermenstruums absinkt, steigt der Arsengehalt der Uterusschleimhaut. Das Blut ist der Träger des Arsens zum wachsenden Gewebe. Die Uterusschleimhaut scheint für Arsen speicherungsfähig zu sein. Der periodische Arsenverlust durch die Menstruation muß zum Wiederaufbau der Uterusschleimhaut ersetzt werden und ein regelmäßiger Arsentransport stattfinden. Der Arsenspiegel des Blutes gibt so ein Bild von der Intensivität der proliferativen Prozesse. Die Eigenschaft des Blutes als Arsenträger genügt jedoch nicht, das Verhalten des Arsens mit der an physiologische Vorgänge gebundenen Periodizität zu erklären. Insbesondere die zyklischen Schwankungen deuten auf einen wohlgeregelten Arsenhaushalt im Organismus. Wenn auch der Regulationsmechanismus als solcher hier nicht weiter zu klären ist, so steht doch der übergeordnete Einfluß des vegetativ-hormonalen Systems außer Zweifel.

Einen weiteren Aufschluß über die Beziehungen des Arsens zu Wachstumsvorgängen vermögen die menorrhagischen Zyklustypen zu geben. Im Vordergrund stehen die Menorrhagien bei Polypose und Hyperplasie der Uterusschleimhaut und bei Uterusmyomatose. Im letzteren Fall scheint eine übermäßige Ansammlung von Arsen im gesamten Uterusgewebe zu bestehen, die vielleicht eine anregende Wirkung zu Geschwulstbildungen in dem zu Gewebsentartung besonders disponiertem Organ ausübt. Der deutlich erhöhte Arsenspiegel des Blutes bei Polypose steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer allgemeinen Tendenz der Schleimhäute zu polypöser Entartung. Der niedrige Arsengehalt der Uterusschleimhaut bei glandulärer Hyperplasie erklärt sich durch die in den meisten Fällen gleichzeitig bestehende, zystische Degeneration derselben, die im Praeklimakterium zunehmend auftritt. Die Befunde aus dem Involutions-

stadium gewähren einen weiteren Einblick. Die im Involutionsstadium normalerweise atrophierende Uterusschleimhaut besitzt nur noch einen geringen Arsengehalt. Diese Erscheinung kann nicht auf einem allgemeinen Arsenmangel beruhen, da der Arsenspiegel des Blutes im Klimakterium nicht unter die Norm sinkt, in vielen Fällen sogar erhöht ist. Gerade hier macht sich der übergeordnete Einfluß des innersekretorischen Systems geltend. Mit dem Schwinden der die Geschlechtsfunktionen unterhaltenden und regulierenden Hormone, vielleicht auch durch Störungen innerhalb des innersekretorischen Systems selbst, verliert das Arsen seine physiologische Bedeutung für die zyklischen Aufbauvorgänge der Uterusschleimhaut. Das im höheren Lebensalter seiner Regulation innerhalb des Organismus immer mehr enthobene Arsen behält jedoch seine Wachstumswirkung. Dieser Umstand ist vielleicht ein wesentlicher Faktor für das häufigere Auftreten von verschiedenartigen Gewächsen im und nach dem Klimakterium. Die Erscheinung, daß mit der Geburtenzahl der Arsengehalt sowohl in der Uterusschleimhaut wie im Blut absinkt, beruht sicherlich auf einem erhöhten Arsenverbrauch während der Schwangerschaft und könnte auf eine entsprechende Verminderung der Altersdisposition zu Geschwulstbildungen schließen lassen. Ein dauernd über der Norm liegender Arsenspiegel des Kreislaufblutes ist in jedem Alter als pathologisch zu betrachten und gegebenenfalls zu verwerten.

Die wesentlichen Beziehungen des Arsens zu den Wachstumsvorgängen, und damit seine physiologische Bedeutung, stehen nach allen Befunden außer Zweifel. Wahrscheinlich besitzt Arsen eine katalysatorische Eigenschaft, die bei den proliferativen Prozessen der Zellneubildung besonders mit dem vegetativ-hormonalen System in mannigfachen Wechselwirkungen steht.

Zusammenfassung.

1. Der Arsengehalt der Uterusschleimhaut beträgt im Gesamtdurchschnitt der untersuchten Fälle 4545,0 µg%, der des Blutes 58,8 µg%.
2. Während des Zyklus verändert sich der Arsengehalt. Nach Eintritt der Menstruation sinkt der Arsenspiegel des Blutes bis zum Ende des Intermenstruums. In der proliferativen Phase erhöht sich der Arsengehalt der Uterusschleimhaut. Im Antemenstruum steigt der Arsengehalt sowohl im Blut wie in der Uterusschleimhaut.
3. Bei den zu Menorrhagie führenden Veränderungen der Uterusschleimhaut ist der Arsengehalt derselben in verschiedenem Maße erhöht. Der Arsenspiegel des Blutes zeigt nur bei Polypose eine deutliche Erhöhung. Bei glandulär-zystischer Hyperplasie ist der Arsengehalt durchschnittlich erniedrigt. Bei Bestehen von Myomen zeigt die Uterusschleimhaut einen hohen Arsengehalt.
4. Im Involutionsstadium besitzt die atrophierende Uterusschleimhaut nur noch einen geringen Arsengehalt. Der Arsenspiegel des Blutes sinkt jedoch auch in der Menopause nicht unter die Norm.
5. Geburten scheinen einen vermindernden Einfluß auf den Arsengehalt von Uterusschleimhaut und Blut zu haben.
6. Das Kreislaufblut ist als der Träger des Arsens zum Bedarfsorgan anzusehen. Die Uterusschleimhaut kann wahrscheinlich als eine Vorbereitung auf Gestation Arsen speichern. Der Sitz des Arsens im wachsenden Gewebe ist die Zelle selbst.
7. Zwischen Arsen und den Wachstumsvorgängen bestehen wesentliche Beziehungen. Arsen scheint eine katalysatorische Wirkung bei proliferativen Prozessen auszuüben.
8. Das Verhalten des Arsens zeigt unter normalen Bedingungen eine deutliche Abhängigkeit vom vegetativ-hormonalen System. Es ist anzunehmen, daß bei Störungen der übergeordneten Regulation, wie sie besonders im Klimakterium vorkommen können, Arsen eine pathogene Wirkungsweise im Sinne der Zellneubildung und der Gewebsentartung entfalten kann.

Literaturverzeichnis.

1. H. Guthmann u. H. Graß: „Ueber den Arsengehalt des Blutes der Frau" (Seine Beeinflußbarkeit durch Zyklus, Gestation und Carcinom). Arch. f. Gynäk., Band 152, Heft 1.
2. H. Guthmann: „Weitere Untersuchungen über den Arsenspiegel im Blute der Frau und seine Beeinflußbarkeit". Arch. f. Gynäk., Band 156, 1. u. 2. Heft.
3. Gautier: Bull. Soc. Chim. XXIII. 302, 1900. (compt. rend. 129/131) und Bull. Soc. Chim. XXIX. 31, 1903.
4. Bertrand: Bull. Soc. Chim. XXIX. 920, 1904. (compt. rend. 134/135).

Lebenslauf.

Ich, Rudolf Karsdorf, wurde als Sohn des Volksschullehrers Heinrich Karsdorf am 2. Juni 1913 in Barmen geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das Realgymnasium zu Köln-Mülheim. Die Reifeprüfung bestand ich Ostern 1932 auf der Oberrealschule zu Köln-Kalk. Das Medizinstudium begann ich anschließend in Köln, wo ich nach dem Sommersemester 1934 das Physikum machte. Nach dem zweiten klinischen Semester setzte ich das Studium in Frankfurt a. M. fort. Hier legte ich Ende Oktober 1937 das Staatsexamen ab.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Guthmann für die Ueberlassung des Themas und die freundliche Beratung während der Arbeit. Ebenfalls danke ich den Aerzten, Schwestern und Laborantinnen, besonders Fräulein Elli Schmitt, für die bereitwillige Unterstützung.